KISEP Laboratory Investigation J Korean Neurosurg Soc 32 : 239-245, 2002

Compressed Spectral Array 감시하의 쥐의 중뇌동맥 일시적 폐쇄로 유발된 국소적 뇌허혈에 대한 Thiopental, Propofol, Dantrolene의 뇌보호효과의 비교*

연세대학교 의과대학[1] 신경외과학교실,[2] 마취과학교실,[3] 임상의학연구쎈터,[4] 뇌연구소
김종훈[3] · 김선호[2] · 민경태[3] · 김명희[4] · 송숙근[1] · 이배환[4]

Comparison of the Cerebral Protective Effects of Thiopental, Propofol and Dantrolene on Focal Cerebral Ischemia Induced by Temporary Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat Under the Monitoring of Compressed Spectral Array

Jong Hoon Kim, M.D.,[3] Sun Ho Kim, M.D.,[2] Kyeong Tae Min, M.D.,[3] Myung Hee Kim,[4] Sook Keun Song,[1] Bae Hwan Lee, Ph.D.[4]
Department of Neurosurgery,[2] Anesthesiology,[3] Clinical Research Center,[4] Yonsei Brain Research Institute Yonsei University College of Medicine,[1] Seoul, Korea

Objective : We evaluate the cerebral protective effect of thiopental, propofol and dantrolene in middle cerebral artery occlusion (MCAO) model of rats, which ventilated spontaneously and showed definitely decreased EEG activities which is compatible with cerebral focal ischemia.

Methods : Sprague-Dawley rats were anesthetized with halothane. In control group, halothane (1－1.3 vol%) was inhaled by mask. In thiopental and propofol group, halothane was switched to each drug about 20 minutes before MCAO. In dantrolene group, dantrolene was administered 20 minutes before MCAO with halothane inhalation. Middle cerebral artery was occluded for 120 minutes. The focal ischemic process was confirmed by ipsilateral suppression of EEG, expressed by compressed spectral array. The volume percentage of infarcted brain was measured.

Results : The percentage of infarct volume in thiopental group (13.7±4.6%) was significantly smaller than other groups (control group : 28.4±4.2%, propofol group : 32.3±6.7%, dantrolene group : 31.9±5.4%). But, there was no statistically meaningful difference between control group, propofol group, and dantrolene group.

Conclusion : The results of this study indicate that only thiopental has brain protective effect against focal cerebral ischemia.

KEY WORDS : Focal cerebral ischemia · Thiopental · Propofol · Dantrolene · Compressed spectral array.

서 론

뇌보호(brain protection)는 뇌에 손상을 줄 가능성이 있는 충격을 받기 전에 이를 막거나 경감시키기 위해 취하는 조치 혹은 충격을 받은 후에 2차적인 손상으로부터 뇌를 보호하기 위해 취하는 조치를 말한다. 뇌손상을 줄 수 있는 충격에는 머리에 가해지는 외상, 여러 원인에 의한 두개강내 혈종, 뇌혈관 수축, 뇌견인(retraction) 등 여러 가지가 있고 특

*이 논문은 1998년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음 (1998 - 001 - F0054).

히 뇌혈관 수술중 임시혈관결찰(temporary clipping)은 그 동맥이 분포하는 뇌의 특정 부위에 국소적 허혈을 일으킬 수 있다.

지금까지 이와 같은 손상으로부터 뇌를 보호하기 위해 고혈압의 유도(induced hypertension), 저체온요법(hypothermia) 또는 여러 약제들이 시도되어 왔다. 대표적인 약제로는 thiopental을 비롯한 barbiturate, propofol, etomidate 등의 정맥마취제가 있으며 그 외에 isoflurane같은 흡입마취제, antioxidant(trilazad), calcium 통로차단제 등을 들 수 있으며, 최근에는 마취 중 드물게 발생하는 악성고열의 치료제인 dantrolene에 대한 실험들도 보고되고 있다.

본 연구에서는 이러한 약제들의 뇌보호 기능에 대한 연구를 실험적 중대뇌동맥 폐색 동물모델에서 시행하여 임상에서의 적용이 가능한 뇌보호 약제를 찾기 위한 실험을 시도하였다.

대상 및 방법

중뇌동맥 폐쇄에 의한 국소적 뇌허혈 유발

실험동물로 250~350g의 Sprague-Dawley rat 수컷 80마리를 20마리씩 4군으로 나누어 1군을 대조군으로, 나머지 3군을 실험군으로 하였다. 동물은 12~16시간동안 먹이는 주지 않고 수분만 무제한 공급한 후 투명 아크릴 상자(12×15×20cm)에 넣어 100% O_2(2L/min)와 3~4% halothane으로 마취를 유도하는데 2~3분이 경과하여 어느 정도 마취가 된 것을 확인한 후에 상자에서 꺼낸 다음 쥐의 주둥이 부분을 30mL와 50mL 주사기를 이용해 만든 마스크에 넣어 자발호흡 하에서 halothane의 농도를 조절(1~1.5%)하면서 준비하였다.

먼저 바늘형 전극(needle electrode)을 두피에 삽입하여 양극전극(bipolar electrode)으로 양쪽 대뇌반구의 뇌파의 변화를 감시하였다. 디지탈처리(digital processing)된 뇌파는 이미 발표된 논문에서 자세히 기술한 바와 같이 compressed spectral array(CSA)와 color density spectral array(CDSA)로 관찰하였다[10].

체온은 쥐의 정수리점(bregma)에 바늘형 체온전극(needle temperature probe)을 삽입하고 폐쇄 되먹임회로를 통해 warm mattress의 온도를 조절하여 정상체온(38.0±0.2℃)을 유지하였다. 쥐의 오른쪽 서혜부를 노출시켜 대퇴동맥과 대퇴정맥을 분리한 후 각각에 PE-10 카테터를 넣고 정맥로를 통하여 생리식염수나 약물을 투여하고 동맥에 삽입한 카테터를 통해 직접 혈압을 감시하여 혈압이 떨어질 경우 정맥로로 phenylephrine을 점적 투여하면서 전 실험기간에 걸쳐 평균동맥압을 100mmHg 정도로 유지하였다.

쥐의 중뇌동맥을 막기 위해 목에 피부를 정중절개한 후 왼쪽 총경동맥과 내경동맥, 익돌구개동맥(pterigoplatine artery)을 분리하고 외경동맥, 후두동맥을 결찰한 후 대퇴정맥을 통해 항응고제인 heparin 300IU/kg를 투여한 다음 Zea Longa의 방법[27]을 변형하여 끝을 불을 이용하여 둥글게 만든 0000 black nylon filament를 외경동맥을 통해 내경동맥으로 진입시켜 약 18~23mm 삽입한 후 약간의 저항이 느껴지는 곳에 고정하여 중뇌동맥을 폐쇄하였다. 폐쇄에 사용된 filament는 선단부에서 15mm되는 곳까지 poly-L-lysine으로 coating을 해서 사용하였다. 중뇌동맥의 폐쇄는 CSA와 CDSA상 한쪽 대뇌 반구의 뇌파가 반대편에 비해 현격히 억제되는 것으로 확인하였다(Fig. 1). 이런 방법으로 120분 동안 중뇌동맥을 폐쇄한 다음 filament를 제거한 후에 쥐를 마취상태에서 회복시키면서 24시간을 재

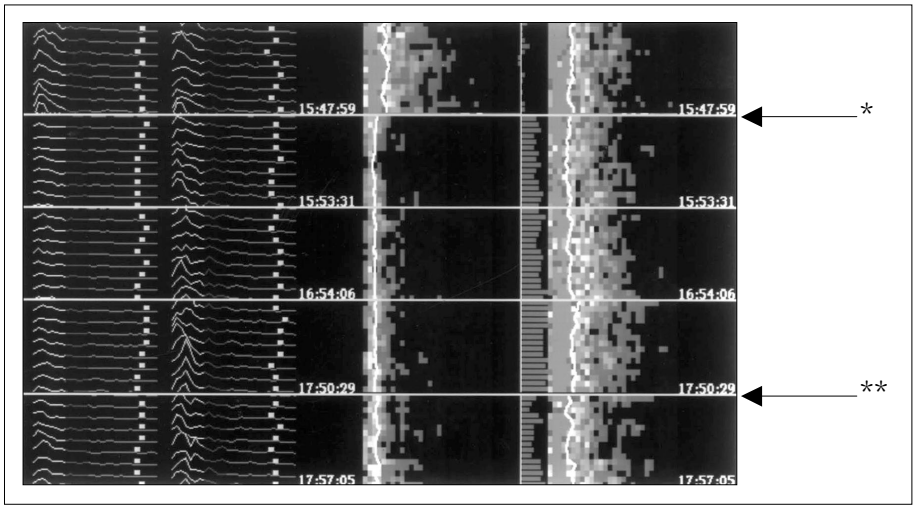

Fig. 1. The finding of digitalized EEG(compressed spectral array ; left 2 columns, color density spectral array(CDSA) ; right 2 columns) data which were obtained from control group experiment. The first and third columns represent the middle cerebral artery occlusion(MCAO) side. The vertical axis represents the time sequence and horizontal axis represents frequency band(0 to 30 Hz.) In the CDSA, white lines represent the total sum of power of each one epoch(2 seconds). Bright dots represent the high prevalent frequency and dark dots represents the low prevalent frequency. Note that the suppression of EEG activities(decreased the total sum of power and high frequency components were almost disappeared.) of left hemisphere at the beginning of MCAO(*) and recovery of EEG activities(progressively increased the total sum of power and high frequency components were increased.) after the release of MCAO(**).

관류시켰다.

약물투여

실험쥐의 중뇌동맥을 폐쇄할 준비를 하면서 약물투여를 시작하였다. 대조군에서는 처음부터 끝까지 halothane을 마스크를 통하여 흡입시키며 마취상태를 유지하였다. Thiopental군과 propofol군에서는 중뇌동맥을 폐쇄하기 위한 준비를 마친 후에 halothane 투여를 중지하면서 바로 대퇴정맥을 통하여 약물을 투여하였다. Thiopental의 경우 2.0mg/kg, propofol의 경우 0.5mg/kg를 투여한 다음 지속적으로 약물을 투여했는데 이 때 쥐의 호흡양상을 면밀히 관찰하여 호흡이 완전히 억제되지 않으면서 수술적 조작에 반응을 보이지 않게끔 투여량을 계속 조절하였다. 지속투여량은 대개 thiopental의 경우 20~25mg/kg/hr, propofol의 경우 4~6mg/kg/hr 정도 되었다. 이런 상태로 thiopental과 propofol 투여 약 20분이 경과한 다음에 중뇌동맥 폐쇄를 시행하였다. Dantrolene군에서는 halothane을 계속 흡입시켜 마취상태를 유지하면서 일단 2mg/kg을 정주한 후 4.8mg/kg/hr으로 점적 투여하여 약물투여 약 20분이 경과한 후에 중뇌동맥을 폐쇄하였다.

각 약물을 중뇌동맥폐쇄가 끝난 후에도 약 2시간 가량 계속 투여하다가 중단한 다음 쥐를 각성시켰다. 이때 쥐에게 마스크로 산소만을 투여하다가 쥐가 움직임을 보이면 상자에 넣어 관찰하였다.

뇌경색 부위의 측정

중뇌동맥 폐쇄후 24시간이 경과한 후, 전날과 마찬가지로 상자에 넣어 산소와 halothane으로 마취를 유도하였다. 충분히 마취된 실험동물의 흉골을 절개하여 카테터를 대동맥에 거치시키고 나서 우심방을 열어 실혈시키면서 카테터를 통해 생리식염수를 주입하여 혈액이 거의 완전히 빠져나간 것을 확인한 다음 신속히 쥐의 뇌를 적출하여 앞에서 뒤로 2.0mm 간격으로 잘라 6개의 연속적인 절편을 만들었다. 이 절편을 37℃로 유지하면서 20분 동안 2% 2, 3, 4 - trithenyltetrazolium(TTC)용액에 넣어 염색하였다. 각 절편의 사진(Fig. 2)을 찍은 후에 Drexel/DUMAS Image Processing System을 이용하여 뇌 전체 부피에 대해 뇌경색이 일어나 TTC 용액에 염색되지 않은 부분의 비를 구하여 각 군간에 차이를 비교하였다.

모든 데이터는 평균±표준편차로 표시하였고 각 군간의 차는 SPSS 통계처리 program을 이용하여 one - way analysis of variance(ANOVA)로 검증하여 p값이 0.05이하일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

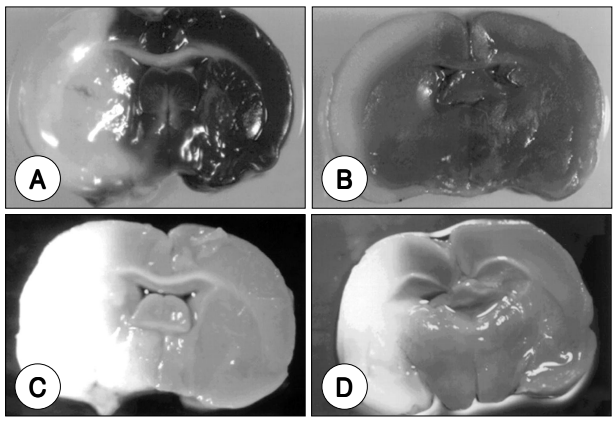

Fig. 2. The examples of the brain sections of each group. The infarct(white) area was not stained with 2, 3, 4-trithenyltetrazolium. A : halothane(control), B : thiopental, C : propofol and D : dantrolene groups.

결 과

Nylon filament로 동물의 중뇌동맥을 폐쇄한 후에는 CSA monitor 상에서 동맥이 막힌 대뇌반구 뇌파의 total sum of power가 반대편 반구에 비해 현저히 감소되고 뇌파에서 저주파(lower frequency)에 해당하는 부분이 증가하는 것을 확인하였다. 이러한 변화는 Fig. 1에서 보는 것과 같이 중뇌동맥을 막고있는 동안 계속되어야 하나 실험 동물 중에는 혈관 폐쇄 수분 후에 뇌파의 power가 다시 증가하여 양쪽 반구의 뇌파가 비슷한 양상을 띄는 개체가 있었다(대조군 : 6마리, thiopental군 : 7마리, propofol군 : 5마리, dantrolene군 : 6마리). 이런 동물의 경우는 filament가 중뇌동맥을 폐쇄했으나 측부순환(collateral circulation)으로 인해 뇌혈류가 호전되거나 filament에 의한 중뇌동맥의 폐쇄가 불완전한 것으로 판단하여 실험 데이터에서 제외하였고 중뇌동맥을 폐쇄하는 동안 혈관이 막힌 대뇌반구의 뇌파가 지속적으로 억제되었던 동물만 분석을 실행하였다.

본 실험의 결과 대조군인 halothane군에 비해 thiopental을 투여한 동물군이 뇌경색을 일으킨 부위의 비율이 통계적으로 유의하게 적었다. 그러나 propofol이나 dantrolene을 투여한 동물군은 halothane만을 사용한 대조군과 유의한 차이가 없었다(Table 1). 대조군과 dantrolene군에서는 혈압유지를 위해 phenylephrine을 투여할 필요가 없었고 thiopental과 propofol군에서는 효과적인 투여량을 결정하는 과정에서 잠깐 동안 사용됐으나 중뇌동맥을 폐쇄하는 동안에는 사용하지 않았다. Thiopental과 propofol군에서는 투여량을 본 실험의 의도대로 조절한 후에 관찰한 결과 전체적으로 뇌파의 total power나 spectral edge frequency가 halothane을 사

Table 1. The percentage of cerebral infarction volume to whole brain volume measured by image analysis of TTC-stained brain sections of halothane(control), thiopental, propofol and dantrolene groups

Group	Infarct volume percentage(%)
Halothane(control)	28.4±4.2
Thiopental	13.7±4.6*
Propofol	32.3±6.7
Dantrolene	31.9±5.4

*p<0.05 vs. halothane(control) group

용할 때보다 약간 감소했으나 호흡은 잘 유지되었고 혈압은 투약 초기에만 약간 떨어져 phenylephrine을 잠깐 사용했을 뿐 중뇌동맥을 폐쇄하는 동안에는 잘 유지되었다.

고 찰

뇌의 국소적 허혈을 만드는 모델로 in vivo 실험에서 가장 많이 이용되는 것이 중뇌동맥의 폐쇄인데 중뇌동맥을 직접 결찰하는 방법이 있고 본 연구처럼 실을 내경동맥을 통해 밀어 넣어 폐쇄하는 방법이 있으나 전자의 경우 수술적 조작이 어렵기 때문에 후자가 많이 이용되고 있다. 이 경우에 실제로 중뇌동맥이 폐쇄됐는지 직접적으로 알 수 없어 본 연구에서는 뇌파 감시를 통해 간접적으로 판단하여 뇌파가 중뇌동맥을 폐쇄하는 동안 지속적으로 억제되지 않은 실험동물은 대상에서 제외하였으므로 모든 실험군에게 동일한 환경이 제공되었다고 본다. 또한 본 연구에서 사용한 processed EEG는 자체 계발한 CSA와 뇌파의 진폭을 color code로 표시한 DSA로서 전문가가 아니더라도 뇌파가 억제되어 total power가 감소하는 것을 쉽게 확인할 수 있었다[10].

지금까지 대부분의 실험이 쥐에 기관내삽관을 시행하거나 기관을 절개하여 환기기로 양압조절환기를 하며 진행되었다. 이는 실험동물의 환기를 조절하여 동일한 환경을 조성하고 thiopental이나 propofol 등을 뇌파가 거의 완전히 억제되는 단계까지 사용할 경우 동물의 호흡이 심하게 억제되므로 이를 예방하기 위해서이다. 그러나 본 실험에서는 기관내삽관이나 절개를 하지 않고 단지 마스크로 산소를 투여하며 실험을 진행했는데 이는 투여한 마취제의 용량이 호흡을 억제하기는 하지만 이산화탄소의 심각한 축적을 야기할 정도는 아니기 때문에 최대한 수술적 자극을 적게 준다는 의미에서 호흡을 조절하지 않았다. 이 경우 물론 마취제에 따른 호흡억제의 정도가 다르므로 혈중 이산화탄소의 분압($PaCO_2$)이 차이를 보일 수 있다. 혈중 이산화탄소 분압의 허혈성 뇌손상에 미치는 영향에 대해서는 연구에 따라 결과가 다른데 본 실험과 비슷한 환경을 조성한 Gisselsson 등과 Ruta 등은 연구에서는 그 영향이 미미하다고 결과가 나왔고 Vannucci 등은 혈중 이산화탄소 분압을 높이는 것이 뇌손상을 줄인다고 하였고 Katsura 등은 혈중 이산화탄소 분압을 올리는 것이 뇌손상의 범위를 확대시킨다고 보고하였다[5,9,17,20]. 그러나 Vannucci 등의 실험은 아직 성숙이 되지 않은 실험동물에 의한 결과이고 Katsura 등은 혈중 이산화탄소 분압을 거의 300mmHg까지 인위적으로 올린 결과이므로 본 실험의 환경과는 상당한 차이가 있다. 본 실험에서는 육안으로 관찰한 결과 실험동물의 호흡이 심각하게 억제되는 경우는 관찰하지 못하였고 실험 후 모든 실험동물이 잘 회복된 것으로 보아 조절환기를 하지 않은 것이 실험결과에 크게 영향을 미치지는 않았을 것으로 사료된다.

지금까지 많은 in vivo와 in vitro 실험을 통해 barbiturate가 중뇌동맥 폐쇄에 의한 국소적 허혈성 뇌손상에 대해 뇌보호 효과를 보인다는 것을 입증한 기초연구는 많이 있었다[14,22]. 또 본 실험과는 달리 양쪽 목동맥을 막아 일시적인 앞뇌(forebrain)의 허혈을 유도했을 경우에는 뇌보호 효과가 연구마다 차이를 보이나 효과가 있다는 연구가 우세한 편이다[1,8]. 과거에는 약물에 의한 뇌대사율의 감소가 그 주요 기전인 것으로 추정되어 뇌파가 거의 완전히 억제되는 양까지 약물을 투여하였으나 근래에는 뇌파가 burst suppression을 일으키지 않고 연속적으로 나타나는 양만 투여하여도 거의 비슷한 효과를 보인다는 연구가 보고되고 있다[21]. 그래서 보호의 기전이 뇌대사의 억제보다는 다른 작용, 즉 자유기 청소제(free radical scavenger)나 GABA 작용제 혹은 glutamate에 의한 흥분성 독성 억제제로서의 역활이 중요시되고 있다[30]. 아직까지는 그 기전이 분명히 밝혀져 있지는 않은 상태이고 barbiturates 외에 그 수용체에 작용하는 다른 약제는 보호효과가 없는 등의 문제가 있지만 일부 실험적인 약제의 경우 뇌보호 효과가 확실히 있다는 보고가 상당히 축적되고 있다[2,4]. 본 실험에서도 barbiturates중 하나인 thiopental을 뇌파가 burst suppression을 일으키지 않고 연속적으로 나타나는 용량을 점적해 가며 실험한 결과 타 약제에 비해 중뇌동맥 폐쇄에 의한 뇌경색부위가 타 약제 사용시보다 현저히 감소함을 관찰할 수 있었다. 이는 thiopental에 의한 뇌보호 기전이 뇌대사 억제만으로는 설명되지 않는다는 근래의 주장을 뒷받침한다고 생각한다.

Propofol은 정맥마취제로 thiopental과 비슷하게 뇌파를 억제하여 뇌의 산소소모량을 감소시키면서도 thiopental에 비해 체내에 축적되는 양이 매우 적어 장기간 사용 후에도 비교적 빨리 회복되는 장점이 있다. 그러므로 이 약제가 뇌보호에서 thiopental과 비슷한 효과를 보인다면 thiopental의 단점을 보완하여 사용할 수 있을 것으로 기대되어 이에 대한 연

구가 있어 왔으나 그 결과는 국소 뇌허혈의 경우 연구에 따라 상반되게 나타나고 있으며[16,26,30] 전술한 barbiturate와 같이 뇌파를 burst suppression이나 isoelectric 뇌파로까지 억제시키지 않는 투여량에서는 어떤 효과를 보이는 지는 아직 잘 모르고 있으며, 앞뇌허혈(forebrain ischemia) model의 경우에는 대체로 효과가 있다는 연구가 많다[8,24]. Propofol 역시 뇌파를 억제하여 뇌대사율을 떨어뜨리는 것은 barbiturates와 같으나 이것이 뇌보호의 기전인가에 대해서는 뇌보호 효과가 있다는 보고를 한 저자들도 회의적이며 다른 작용이 있을 것으로 추정하고 있다. 그런데 이제까지 propofol의 연구는 거의 propofol로 뇌파의 burst suppression을 유도한 실험이었으며 본 실험같이 뇌파의 연속성을 유지한 실험은 없었다. 본 실험에서의 결과 뇌보호효과가 없는 것으로 나타났는데 이는 전술한 thiopental의 결과와는 상반되는 것이다. Thiopental의 경우 뇌파의 억제 없이도 뇌보호 효과가 있음이 다시 확인된 반면 propofol의 경우는 그렇지 못했다. Propofol의 뇌보호 기전을 규명하기 위한 in vitro 실험의 결과를 보면 propofol은 허혈성 뇌손상의 주요 기전으로 알려진 NMDA 수용체에 대한 작용은 미미하거나[18] 오히려 뇌손상을 초래하는 방향으로 작용하는 것으로 나타났으며[28] NMDA수용체의 주요 작용제인 세포외 glutamate의 농도에도 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다[25]. 반면에 GABA 수용체의 활성 증가나 지질 과산화(lipid peroxidation)의 예방이 주요 기전이라는 보고가 있다[24]. 이상의 자료와 본 실험결과를 종합해 보면 propofol이 나타내는 뇌보호 효과도 뇌대사율 억제에 기인한 것은 아니지만 효과를 나타내기 위해서는 thiopental에 비해 상대적으로 많은, 뇌파를 억제할 정도의 양이 필요할 것으로 사료된다.

Dantrolene은 마취중 드물게 합병증으로 발생하는 악성고열의 치료제로 임상에서 사용되는 약물로서 근소포체(sarcoplasmic reticulum)막에 존재하는 ryanodine 수용체를 차단하여 근소포체로부터 세포질 내로의 칼슘유리를 억제하는 작용을 가지고 있다. 신경세포에도 소포체로부터의 칼슘이온의 유리가 신경손상에 중요한 역할을 하고 있다고 알려져 있기 때문에 dantrolene이 신경을 손상으로부터 보호할 수 있는 가능성이 충분히 있다고 예상할 수 있다. Mitani 등은 gerbil 해마의 slice를 이용한 실험에서 dantrolene을 함유한 실험용액을 관류한 결과 dantrolene을 함유하지 않은 용액을 관류시킬 때보다 허혈시 세포내 calcium의 농도가 더 천천히 상승함을 보고하였고[12] Belousov 등은 dantrolene이 짧은 무산소상태에서 나타나는 과분극과 입력저항(input resistance)의 감소를 억제한다고 보고하였다[3]. 반면에 Pisani 등은 산소와 포도당 고갈에 의한 세포내 calcium농도 변화에 dantrolene이 아무런 영향도 주지 않는다고 보고하였고[15] Hyllienmark 등은 dantrolene이 산소 결핍에 의한 과분극에 영향을 미치지 않는다고 보고하여 아직까지 약효에 대한 반응이 엇갈리고 있다[7]. 이미 신경세포에서 dantrolene이 세포질내의 칼슘이온과 N-methyl-D-aspartate(NMDA), glutamate와 같은 신경전달물질의 증가를 억제한다는 결과도 보고가 되었다[13]. Wei와 Perry는 신경배양 세포에서 dantrolene은 세포보호작용이 있으며 이는 ryanodine 수용체를 통한 칼슘이온유리 억제작용을 통하여 나타난다고 하였다[23]. 또한 이들은 dantrolene이 뇌온도에 미치는 영향을 관찰하였는데 의미 있는 뇌온도의 변화는 보이지 않아 dantrolene에 의한 뇌보호의 기전이 온도 변화에 의한 세포보호작용일 가능성을 배제하였다.

동물실험에서도 dantrolene이 일시적인 앞뇌허혈시에는 뇌보호 효과가 있다는 보고가 있으나 이는 약물을 뇌실로 직접 투여하거나 임상에서 흔히 사용되는 용량의 10배 이상을 투여해서 효과를 본 경우이다[23,29]. 반면에 Kross 등은 개 model에서 11분간 완전한 뇌허혈을 일으키기 전에 dantrolene을 투여하였으나 효과가 없었다고 보고하였다[11]. 아직까지 dantrolene이 중뇌동맥 폐쇄에 의한 국소뇌허혈에 미치는 영향에 대한 직접적인 보고는 없었고 본 실험에서는 보호효과가 거의 없는 것으로 나타났다. 문제는 dantrolene이 완전한 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못한다는 것인데 중뇌동맥을 폐쇄하여 허혈을 일으키면 장벽이 열리게 된다. 이에 따라 평소에는 통과하지 못하는 물질이 장벽을 통과하여 영향을 미치게 된다[6,19]. Dantrolene의 경우 국소적 허혈로 장벽이 열렸을 때 통과가 가능한 지에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. 본 실험에서는 dantrolene을 임상적으로 악성고열증을 치료할 때 사용하는 양에 준하여 투여하였으나 효과가 있다는 연구에서는 dantrolene을 뇌실에 직접 투여하거나 과량을 사용하였으므로 국소뇌허혈 실험에서도 투여량을 늘려서 실험을 해 볼 필요가 있고 dantrolene이 허혈에 의해 장벽이 열렸을 때 이를 어느 정도 통과하는지에 대한 연구도 있어야 할 것으로 사료된다. 또 본 실험에서는 원래 지용성인 dantrolene이 물에 녹도록 만든 임상에서 많이 사용하고 있는 제재를 사용하였는데 여기에 같이 함유된 물질이 영향을 미쳤을 가능성이 있지만 실지 앞으로 임상에서 dantrolene을 사용한다면 이 제재를 사용해야 하므로 그대로 사용하였다.

본 연구에서 뇌보호효과가 미미한 것으로 나타난 propofol이나 dantrolene의 경우 사용한 용량이 매우 적었던 점을 감안한다면 투여량을 늘려 실험을 해 볼 필요가 있다고 본다. 하지만 과량 투여시 효과가 있다고 하여도 propofol의 경우에는 심혈관계나 호흡계를 많이 억제시키므로 이에 대한 주

의가 필요하고 dantrolene도 정도의 차이는 있겠으나 심혈관계나 호흡계에 억제 작용이 있으므로 뇌보호에 필요한 최소량을 찾는 노력이 있어야 할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 중대뇌동맥 폐쇄 동물 모델에서 thiopental 만이 확실한 뇌경색의 범위를 축소시키는 뇌보호효과를 보였으며 뇌파의 burst suppression을 일으키지 않는 용량의 propofol이나 악성고혈증 치료에 사용되는 용량의 dantrolene은 뇌보호효과가 없음을 확인하였다

● 논문접수일 : 2002년 1월 21일
● 논문채택일 : 2002년 5월 22일
● 교신저자 : 김 선 호
120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 02) 361 - 5629, 전송 : 02) 393 - 9979
E - mail : sunkim@yumc.yonsei.ac.kr

References

1. Amakawa K, Adachi N, Liu K, Ikemune K, Fujitani T, Arai T : Effects of pre- and postischemic administration of thiopental on transmitter amino acid release and histologic outcome in gerbils. **Anesthesiology 85** : 1422-1430, 1996
2. Artemenko DP, Gerasimov VD, Krishtal OA : Electrical responses in hippocampal slices after prolonged global ischemia : effects of neuroprotectors. **Brain Res 863** : 66-70, 2000
3. Belousov AB, Godfraind JM, Krnjevic K : Internal Ca^{2+} stores involved in anoxic responses of rat hippocampal neurons. **J Physiol 486** : 547-556, 1995
4. Gisselsson L, Smith ML, Siesjö BK : Hyperglycemia and focal brain ischemia. **J Cereb Blood Flow Metab 19** : 288-297, 1999
5. Gorgulu A, Kins T, Cobanoglu S, Unal F, Izgi NI, Yanik B, et al : Reduction of edema and infarction by Memantine and MK-801 after focal cerebral ischaemia and reperfusion in rat. **Acta Neurochir 142** : 1287-1292, 2000
6. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM : Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia : effects of hypothermia. **Can J Neurol Sci 26** : 298-304, 1999
7. Hyllienmark L, Brismar T : Effect of hypoxia on membrane potential and resting conductance in rat hippocampal neurons. **Neuroscience 91** : 511-517, 1999
8. Ito H, Watanabe Y, Isshiki A, Uchino H : Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the GABAA receptors. **Acta Anaesth Scand 43** : 153-162, 1999
9. Katsura K, Kristan T, Smith ML, Siesjö BK : Acidosis induced by hypercapnia exaggerates ischemic brain damage. **J Cereb Blood Flow Metab 14** : 243-250, 1994
10. Kim SH, Yoo SK, Shin YS, Park HS, Kim NH, Kim JH, et al : The realization of early diagnosis system for cerebral ischemia using Compressed Spectral Array(CSA). **J Korean Neurosurg Soc 26** : 54-64, 1997
11. Kross J, Fleischer JE, Milde JH, Gronert GA : No dantrolene protection in a dog model of complete cerebral ischemia. **Neurol Res 15** : 37-40, 1993
12. Mitani A, Yanase H, Sakai K, Wake Y, Kataoka K : Origin of intracellular Ca^{2+} elevation induced by in vitro ischemia-like condition in hippocampal slices. **Brain Res 601** : 103-110, 1993
13. Mody I, MacDonald JF : NMDA receptor-dependent excitotoxicity : the role of intracellular Ca^{2+} release. **Trends Pharmacol Sci 16** : 356-359, 1995
14. Nehl DG, Todd MM, Spetzler RF, Drummond JC, Thompson RA, Jhonson PC : A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. **Anesthesiology 66** : 453-464, 1987
15. Pisani A, Calabresi P, Tozzi A, D'Angelo V, Bernardi G : L-type Ca^{2+} channel blockers attenuate electrical changes and Ca^{2+} rise induced by oxygen/glucose deprivation in cortical neurons. **Stroke 29** : 196-201, 1998
16. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, Gionet TX : Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. **Anesthesiology 76** : 807-812, 1992
17. Ruta TS, Drummond JC, Cole DJ : The effect of acute hypocapnia on local cerebral blood flow during middle cerebral artery occlusion in isoflurane anesthetized rats. **Anesthesiology 78** : 134-140, 1993
18. Shibuta S, Sriranganathan V, Inoue T, Shimizu T, Tomi K, Mashimo T : The effects of propofol on NMDA- or nitric oxide-mediated neurotoxicity in vitro. **Neuroreport 12** : 295-298, 2001
19. Somogyvari-Vigh A, Pan W, Reglodi D, Kastin AJ, Arimura A : Effect of middle cerebral artery occlusion on the passage of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide across the blood-brain barrier in the rat. **Regul Peptides 91** : 89-95, 2000
20. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ : Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. **Pediatr Res 42** : 24-29, 1997
21. Warner DS, Takaoka S, Wu B, Ludwig PS, Pearlstein RD, Brinkhous AD, et al : Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobarbital in a rat model of focal cerebral ischemia. **Anesthesiology 84** : 1475-1484, 1996
22. Warner DS, Zhou J, Ramini R, Todd MM : Reversible focal ischemia in the rat : effects of halothane, isoflurane, and methohexital anesthesia. **J Cereb Blood Flow Metab 11** : 794-802, 1991
23. Wei H, Perry DC : Dantrolene is cytoprotective in two models of neuronal cell death. **J Neurochem 67** : 2390-2398, 1996
24. Yamaguchi S, Hamaguchi S, Mishio M, Okuda Y, Kitajima T :

Propofol prevents lipid peroxidation following transient forebrain ischemia in gerbils. **Can J Anaesth 47** : 1025-1030, 2000

25. Yano T, Nakayama R, Ushijima K : Intracerebroventricular propofol is neuroprotective against transient global ischemia in rats : extracellular glutamate level is not a major determinant. **Brain Res 883** : 69-76, 2000
26. Young Y, Menon DK, Tisavipat N, Matta BF, Jone JG : Propofol neuroprotection in a rat model of ischaemia reperfusion injury. **Eur J Anaesth 14** : 320-326, 1997
27. Zea Longa E, Weinstein B, Carlson S, Cummins R : Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. **Stroke 20** : 84-91, 1989
28. Zhan RZ, Qi S, Wu C, Fujihara H, Taga K, Shimoji K : Intravenous anesthetics differently reduce neurotransmission damage caused by oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal slices in correlation with N-methyl-D-aspartate receptor inhibition. **Crit Care Med 29** : 808-813, 2001
29. Zhang L, Andou Y, Masuda S, Mitani A, Kataoka K : Dantrolene protects against ischemic neuronal death in gerbil brain. **Neurosci Lett 158** : 105-108, 1993
30. Zhu H, Cottrell JE, Kass IS : The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate exitotoxicity. **Anesthesiology 87** : 944-951, 1997